

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24380150

研究課題名(和文) 腸管上皮M細胞の輸送小胞内プリオン親和性蛋白のプリオン伝播機構における機能解明

研究課題名(英文) Prion protein binds to aldolase A in intracellular vesicles of bovine intestinal M cells

研究代表者

麻生 久 (Aso, Hisashi)

東北大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：50241625

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では解糖系酵素アルドラーゼAに着目し、M細胞におけるアルドラーゼAを介した異常型プリオン蛋白の取り込み機構の解明を目的として研究を行った。アルドラーゼAは吸収上皮の微絨毛に多く局在し、杯細胞では粘液顆粒に確認された。また、濾胞随伴上皮M細胞の管腔側表面および細胞質中と、輸送小胞および細胞質に多く局在する。アルドラーゼA抗体処理によりアルドラーゼAの発現を阻害すると、M細胞のプリオン蛋白結合蛍光ビーズのトランスサイトーシスが抑制されることが判明した。以上より、腸管M細胞にはアルドラーゼAを介した異常型プリオン蛋白取り込み機構が存在することが示された。

研究成果の概要(英文)：The exact mechanism by which BSE crosses the intestinal barrier is not clear. M cells are able to incorporate large numbers of PrP coated magnetic particles into intracellular vesicles, which we collected. The results of 2-DE show a specific protein associated with the PrP-coated particles. This protein was identified as aldolase A, a glycolytic pathway enzyme, using LC-MS/MS analysis. Aldolase A was synthesized and secreted by BIE cells, and increased during M cell differentiation. In the villi of the bovine intestine, aldolase A was detected on the surface of the epithelium and in the mucus droplet of goblet cells. In the FAE of bovine jejunal and ileal Peyer's patches, aldolase A was localized on the surface and the apical part of the M cells. The binding of rbPrP to aldolase A was clearly detected and inhibited by pre-treatment of anti-aldolase A antibody. Therefore, aldolase A-positive M cells may play a key role in the invasion of BSE into the body.

研究分野：解剖生理学

キーワード：プリオン アルドラーゼA M細胞 腸管免疫 マウス腸管上皮細胞 ウシ腸管上皮細胞 侵入機構 抗体阻害

1. 研究開始当初の背景

伝達性海綿状脳症 (Transmissible Spongiform Encephalopathy:TSE)はプリオン病とも呼ばれ、感染因子プリオンと称される異常な蛋白質によって引き起こされる致死性の神経疾患である。TSEにはヒツジのスクレーパー、ウシ海綿状脳症 (Bovine Spongiform Encephalopathy:BSE)およびヒトのクロイツフェルトヤコブ病 (CJD)などが知られている。BSEはウシのTSEであり、ヒトの変異型クロイツフェルトヤコブ病が牛由来食品を介したヒトへの伝播によるものであることがほぼ確実となっている。

腸管粘膜は、常に様々な食物と共に病原性細菌、ウイルスと抵触している。そのため、腸管には抗原および病原体侵入に対する特殊な防御機構が備わっている。腸管粘膜上皮に存在する杯細胞は、ムチンと水を主成分とする粘液が分泌され微生物の上皮細胞への定着を物理的に阻害し、排出を促す役割を果たしている。このように腸管には物理的、科学的バリアが存在するが、さらに腸管には抗原および病原体侵入に対する特殊な免疫系、腸管関連免疫組織 (gut-associated lymphoid tissue:GALT)が存在する。GALTの中でも最も代表的な組織はパイエル板と呼ばれ、パイエル板を覆う濾胞関連上皮 (FAE)には特殊な上皮細胞であるM細胞が存在する。このM細胞は蛋白質、細菌、ウイルスなどを細胞内に取り込み、外来抗原情報として下部リンパ組織に伝達する機能であるトランスサイトーシスを有する。このことから、M細胞は粘膜免疫応答において重要な役割を担っている。M細胞の細胞表面には、吸収上皮で見られる密に発達した微絨毛を形成せず、代わりにmicrofoldと呼ばれる細胞膜のひだ状構造を形成している。また、M細胞の基底膜は深く陥入したポケット構造を形成し、そこに数個のリンパ球あるいは樹状細胞を抱え込んでいる。

近年、腸管M細胞およびin vitroで分化したM細胞が異常プリオン蛋白を取り込んでトランスサイトーシスを行うことが報告され、M細胞を介したプリオン感染系の存在が明らかとなった。その感染は、消化管M細胞が異常プリオン蛋白と接触して取り込むことより始まり、輸送小胞として基底側へトランスサイトーシスを行うことによると予想されているが、そのメカニズムや関連するタンパク質といった詳細な機構は不明である。

2. 研究の目的

本研究室では、解糖系酵素アルドラーゼAが当研究室より樹立したM細胞分化ウシ腸管上皮細胞 (M cell differentiated BIE cells:M-BIE細胞)の輸送小胞より同定したプリオン蛋白質と親和性のある蛋白質であり、異常型プリオン蛋白質侵入機構に関わっている可能性が高いことを発見した。しかし、アルドラーゼと腸管の抗原侵入機構との関

係についての報告は皆無である。そこで本研究では、本研究室で樹立したマウス腸管上皮細胞 (MIE cells) およびウシ腸管上皮細胞 (BIE cells) を用いてアルドラーゼAを介した異常型プリオン蛋白質取り込み機構の解明を目的とする。

3. 研究の方法

(1) マウス、ウシ腸管におけるアルドラーゼAの発現解析：動物は雄の8-10週齢の雄のホルスタインおよび6週齢C57BL/6 (日本SLC)を用いた。屠殺後小腸パイエル板を採取し、抗体を用いて免疫染色および免疫電顕を行った。

(2) プリオン蛋白質結合蛍光ビーズのトランスサイトーシスにおけるアルドラーゼAの発現解析：細胞は、ウシ腸管上皮細胞 (BIE細胞) およびマウス腸管上皮細胞 (MIE細胞)を用いた。ウシM細胞分化誘導には、ウシ血液から比重遠心分離法により単離したPBMCをIL-2で3日間刺激した上清を用いた。マウスM細胞分化誘導には、マウスの脾臓細胞をIL-2およびCD3, CD28抗体で3日間刺激した上清を用いた。M細胞分化誘導は、細胞をトランズウェルの上部に 1.0×10^6 cells / wellの密度で播種し、3日間培養し、トランズウェルの上部を10% FBS / DMEM、下部をM細胞分化誘導培地に置換して3日間培養した。組み換え型ウシおよびマウスプリオン蛋白を用いてプリオン蛋白結合蛍光ビーズを作成し、トランズウェル上部に添加し、9時間培養した。トランズウェル下部に輸送されたプリオン蛋白結合蛍光ビーズの数はFACSを用いて計測した。

(3) トランスサイトーシスにおけるアルドラーゼAの役割：M細胞に分化した細胞に抗アルドラーゼA抗体を添加し、下部培地中の蛍光ビーズを計測し、BIE細胞およびMIE細胞のトランスサイトーシス能を評価した。アルドラーゼAノックアウトMIE細胞の作製には、TANEN法によって行った。

4. 研究成果

(1) マウス、ウシ腸管におけるアルドラーゼAの発現解析：解糖系酵素アルドラーゼAは、解糖系でフルクトース1,6ビスリン酸からグリセルアルデヒド3-リン酸とジヒドロキシアセトンリン酸を生成する酵素である。近年の報告により、アルドラーゼはスクレイパー感染マウスの小脳や孤発性CJD発症患者の脊髄に高発現すること、インスリン取り込みに関わるGLUT4や原虫のアドヘリンと結合し、取り込みや感染に関わっていることなど複数の機能が存在することが報告されている。しかし、アルドラーゼAとプリオンの侵入器官である腸管との関連についてはほとんど知られていない。

アルドラーゼAは十二指腸、空腸、回腸および結腸上皮細胞の頂端部および杯細胞のムチン部に発現した。また、アルドラーゼA

は粘液マーカーである MUC2 と杯細胞のムチン部および上皮細胞表面で共染色されたことから、粘液中に存在し、粘液を通して吸収上皮細胞表面全体に広く輸送、分布されることが示唆された。加えて、アルドラーゼ A とエンドソームマーカーである Lamp-1 と抗原の取り込みおよびゴルジ小胞が多く存在することが報告されている杯細胞のムチン部下領域で共染色されたことから小胞中に存在することが明らかとなった。パイエル板 FAE におけるアルドラーゼ A は M 細胞マーカーである Cytokeratin 18 (CK18) 陽性細胞の細胞表面および細胞質中に存在したが CK18 陰性の細胞では発現が見られなかった。このことからウシ FAE 中のアルドラーゼ A は M 細胞特異的に局在することが明らかとなった。次に、腸管上皮細胞中のアルドラーゼ A の局在を詳細に検討するために免疫電子顕微鏡法による超微細構造中のアルドラーゼ A の発現解析を行った。吸収上皮におけるアルドラーゼ A の発現は微絨毛で多く発現したが、細胞質中での発現は少なかった。杯細胞におけるアルドラーゼ A はムチン部の粘液顆粒およびムチン部下に存在する小胞に存在した。FAE の M 細胞におけるアルドラーゼ A は、M 細胞の細胞表面に存在した。加えて、M 細胞の細胞質中に確認されたアルドラーゼ A は M 細胞中に多く存在した輸送小胞の膜表面付近に多く局在することが明らかとなった。以上より、輸送小胞によって同定されたアルドラーゼ A が M 細胞の輸送小胞に局在することが確認された。

次に、マウスパイエル板におけるアルドラーゼ A の局在を蛍光免疫染色およびホールマウント染色により発現解析を行った。アルドラーゼ A は FAE 上に散在して存在し、マウス M 細胞マーカーである Glycoprotein 2 (GP-2) と共染色されたが、GP-2 陰性の細胞では発現が見られなかった。加えて、ホールマウント染色の結果、アルドラーゼ A と GP-2 は細胞表面上で共染色されることが明らかとなった。最後に、SEM によって M 細胞の特徴である発達した微絨毛を持たず microfold 構造を持つことが確認された上皮細胞とアルドラーゼ A および GP-2 陽性細胞が合致することが明らかとなった。以上よりマウス FAE 中においてもアルドラーゼ A は M 細胞特異的に局在することが明らかとなった。

(2) プリオン蛋白質結合蛍光ビーズのトランスサイトーシスにおけるアルドラーゼ A の発現解析：プリオン病の感染は M 細胞を介して取り込まれると考えられているが、実験手法の困難もあり、M 細胞を介した異常プリオン蛋白質侵入機構の詳細な研究が滞っているのが現状である。当研究室で樹立した BIE および MIE 細胞は、それぞれ interleukin-2 および抗 CD3、CD28 抗体の刺激により M 細胞に分化し、M 細胞に分化した BIE 細胞が異常型プリオン蛋白質をトランスサイトーシスすることを報告している。

BIE および MIE 細胞のアルドラーゼ A は細胞の頂端部に局在し、M 細胞に分化誘導することで多く発現することが確認された。粘液中や管腔側にアルドラーゼ A は局在していたことからアルドラーゼ A は分泌されることが考えられる。そこで、BIE 細胞中のアルドラーゼ A が分泌されるかどうかを解析するために、BIE 細胞をトランスウェルに播種し、上部および下部培地中のアルドラーゼ A の量を Western blot 解析により解析した。培地中のアルドラーゼ A は上部培地の方が下部培地より発現量が多く、M 細胞に分化することによって多く分泌されることが判明した。分泌されたアルドラーゼ A とプリオン蛋白質に親和性があるかを解析するために、組み換え型プリオン蛋白質 (rbPrP) および ELISA 法を用いて、培地中のアルドラーゼ A と rbPrP の親和性解析を行った。その結果、分泌されたアルドラーゼ A は rbPrP と親和性があることが明らかとなった。

次に、トランスウェル上に播種した M-BIE および M-MIE 細胞上にプリオン蛋白質結合蛍光ビーズを添加し、9 時間後の下部培地中の蛍光ビーズの量をフローサイトメトリー解析により解析し、トランスサイトーシスされた蛍光ビーズの量はプリオン蛋白質結合蛍光ビーズの方が無処理の蛍光ビーズに比べ有意に多いことが明らかとなった。免疫染色の結果、細胞表面上のアルドラーゼ A と蛍光ビーズが共染色されることが確認された。加えて、細胞の頂端部に存在したアルドラーゼ A が蛍光ビーズと輸送小胞と共に取り込まれ、アルドラーゼ A の局在が細胞中および細胞下部に変化することが判明した。一方で、無処理の蛍光ビーズの方がプリオン蛋白質結合蛍光ビーズより多く細胞中に存在することが判明した。以上より、アルドラーゼ A は M 細胞のトランスサイトーシスに関与していることが判明した。

(3) トランスサイトーシスにおけるアルドラーゼ A の役割：トランスウェル上に播種した M-BIE および M-MIE 細胞に抗アルドラーゼ A 抗体を 2 時間前処理した後プリオン蛋白質結合蛍光ビーズを添加し、9 時間後の下部培地中の蛍光ビーズの量をフローサイトメトリー解析により無処理の M-MIE 細胞と比較解析した。抗アルドラーゼ A 抗体処理によるトランスサイトーシスされた蛍光ビーズの量の影響は、無処理の蛍光ビーズでは変化が見られなかったが、プリオン蛋白質結合蛍光ビーズでは約 70%減少した。

アルドラーゼ A ノックアウト MIE 細胞はアルドラーゼ A の発現が無く、M 細胞に分化誘導しても GP-2 の発現がやや少なかった。アルドラーゼ A ノックアウトによるトランスサイトーシスされた蛍光ビーズ量への影響は、無処理およびプリオン蛋白質結合蛍光ビーズ両方で減少したが、プリオン蛋白質結合蛍光ビーズの方がより減少したことより、アルドラーゼ A の発現を阻害することで M 細胞の

プリオン蛋白質結合蛍光ビーズのトランスサイトーシスが抑制されることが判明した。

ヒツジスクレイピー由来プリオン株 (22L株) に持続感染した神経線維芽細胞株由来の異常型プリオン蛋白質から異常型プリオン蛋白質を抽出した。トランスウェルに播種したM-BIE細胞上に抗アルドラーゼA抗体を前処理し、PrPScを添加、9時間後の上部および下部培地中の異常型プリオン蛋白質の量をWestern blot解析により解析し、免疫染色法により細胞中のアルドラーゼAおよび異常型プリオン蛋白質の局在を異常型プリオン蛋白質に反応性、染色性の高いmAb132抗体を用いて発現解析を行った。免疫染色の結果、プリオン蛋白質結合蛍光ビーズのときと同様に、添加した異常型プリオン蛋白質とアルドラーゼAはM細胞上で共染色され、細胞の頂端部に存在したアルドラーゼAが異常型プリオン蛋白質と輸送小胞と共に取り込まれ、アルドラーゼAの局在が細胞中および細胞下部に変化することが判明した。無処理のM-BIE細胞は添加した異常型プリオン蛋白質を取り込み、下部培地にトランスサイトーシスするが、抗アルドラーゼA抗体で処理したM-BIE細胞では下部培地中に異常型プリオン蛋白質が検出されずトランスサイトーシスが抑制されることが判明した。以上より、アルドラーゼAの発現を阻害することでM細胞の異常型プリオン蛋白質のトランスサイトーシスが抑制されることが判明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

- ① Nagasawa Y, Takahashi Y, Itani W, Watanabe H, Hidaka Y, Mr. Morita S, Watanabe K, Ohwada S, Kitazawa H, Imamura M, Yokoyama T, Horiuchi M, Sakaguchi S, Mohri S, Michael Rose, Nochi T, Aso H., Prion protein binds to aldolase A of bovine intestinal M cells. *Open journal of veterinary medicine*, 査読有り, Vol. 5, 2015, pp. 43-60. DOI: 10.4236/ojvm.2015.53007
- ② Yo Murofushi, Julio Villena, Kyoko Morie, Paulraj Kanmani, Masanori Tohno, Tomoyuki Shimazu, Hisashi Aso, Yoshihito Suda, Kenji Hashiguchi, Tadao Saito, Haruki Kitazawa: The toll-like receptor family protein RP105/MD1 complex is involved in the immunoregulatory effect of exopolysaccharides from *Lactobacillus plantarum* N14. *Molecular Immunology*, 査読有り, Vol. 64, 2015, pp. 63-75. doi: org/10.1016/j.molimm.2014.10.027
- ③ Masahiko Suzuki, Asuka Tada, Paulraj Kanmani, Hitoshi Watanabe, Hisashi Aso, Yoshihito Suda, Tomonori Nochi, Kenji Miyazawa, Kazutoyo Yoda, Fang

He, Masataka Hosoda, Tadao Saito, Julio Villena, Haruki Kitazawa: Advanced Application of Porcine Intramuscular Adipocytes for Evaluating Anti-Adipogenic and Anti-Inflammatory Activities of Immunobiotics. *PLoS ONE*, 査読有り, Vol. 10, No. 3, 2015, pp. e0119644. DOI: 10.1371/journal.pone.0119644

④ Nagai, Yasuhiro; Shiraishi, Daisuke; Tanaka, Yukinori; Nagasawa, Yuya; Ohwada, Shyuichi; Shimauchi, Hidetoshi; Aso, Hisashi; Endo, Yasuo; Sugawara, Shunji: Transportation of sublingual antigens across sublingual ductal epithelial cells to the ductal antigen-presenting cells in mice. *Clinical & Experimental Allergy*, 査読有り, Vol. 45, No. 3, 2015, pp. 677-86. DOI: 10.1111/cea.12329

⑤ Villena J., Aso H., Kitazawa H. (2014) Regulation of toll-like receptors-mediated inflammation by immunobiotics in bovine intestinal epitheliocytes: role of signaling pathways and negative regulators. *Frontiers in Immunology*, 査読有り, Vol. 5, No. 421, 2014, pp. 1-10. doi: 10.3389/fimmu.2014.00421

⑥ Satoshi Wachi, Paulraj Kanmani, Yohsuke Tomosada, Hisakazu Kobayashi, Toshihito Yuri, Shintaro Egusa, Tomoyuki Shimazu, Yoshihito Suda, Hisashi Aso, Makoto Sugawara, Tadao Saito, Takashi Mishima, Julio Villena, Haruki Kitazawa: *Lactobacillus delbrueckii* TUA4408L and its extracellular polysaccharides attenuate Enterotoxigenic *Escherichia coli* induced inflammatory response in porcine intestinal epitheliocytes via Toll-like receptor-2 and 4. *Molecular Nutrition and Food Research*, 査読有り, Vol. 58, No. 10, 2014, pp. 2080-2093. DOI: 10.1002/mnfr.201400218

⑦ Yoshihito Suda, Julio Villena, Eriko Chiba, Maria Guadalupe Vizoso-Pinto, Yohsuke Tomosada, Takuya Takahashi, Takamasa Ishizuka, Hisashi Aso, Susana Salva, Susana Alvarez, Haruki Kitazawa, Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial and antigen presenting cells. *BMC Microbiology*, 査読有り, Vol. 14, No. 126, 2014, pp. 1-16. doi: 10.1186/1471-2180-14-126

⑧ Villena J., Chiba E., Vizoso-Pinto M. G., Tomosada Y., Takahashi T., Ishizuka T., Aso H., Salva S., Alvarez S., Kitazawa H., Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* strains

differentially modulate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial and antigen presenting cells. BMC Microbiology、査読有り、Vol. 14, No. 1, 2014, pp. 126-139. doi: 10.1186/1471-2180-14-126

⑨ Kozue MURATA, Yohsuke TOMOSADA, Julio VILLENA, Eriko CHIBA, Tomoyuki SHIMAZU, Hisashi ASO, Noriyuki IWABUCHI, Jin-zhong XIAO, Tadao SAITO and Haruki KITAZAWA. Bifidobacterium breve MCC-117 Induces Tolerance in Porcine Intestinal Epithelial Cells: Study of the Mechanisms Involved in the Immunoregulatory Effect. Bioscience of Microbiota, Food and Health、査読有り、Vol. 33, No. 1, 2014, pp. 1-10. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00837.x

⑩ Tomosada, Y., J. Villena, K. Murata, E. Chiba, T. Shimazu, H. Aso, N. Iwabuchi, J.-z. Xiao, T. Saito, H. Kitazawa、 Immunoregulatory effect of bifidobacteria strains in porcine intestinal epithelial cells through modulation of ubiquitin-editing enzyme A20 expression. PLoS ONE、査読有り、Vol. 8, No. 3, 2013, pp. e59259. doi: 10.1371/journal.pone.0059259

⑪ Shimazu T., Borjigin L., Katayama Y., Li M., Satoh T., Watanabe K., Kitazawa H., Roh S.G., Aso H., Katoh K., Suda Y., Sakuma A., Nakajo M., Suzuki K.、 Immunological characterization of peripheral blood leukocytes using vaccine for mycoplasmal pneumonia of swine (MPS) in swine line selected for resistance to MPS. Animal Science Journal、査読有り、Vol. 84, No. 10, 2013, PP. 683-692. DOI: 10.1111/asj.12058

⑫ Shimazu T., Borjigin L., Katayama Y., Li M., Satoh T., Watanabe K., Kitazawa H., Roh S.G., Aso H., Katoh K., Suda Y., Sakuma A., Nakajo M., Suzuki K.、 Genetic selection for resistance to mycoplasmal pneumonia of swine (MPS) in the Landrace line influences the expression of soluble factors in blood after MPS vaccine sensitization. Animal Science Journal、査読有り、Vol. 85 (4), 2014, pp. 365-373. doi: 10.1111/asj.12158

⑬ Kozue Murata, Julio Villena, Yohsuke Tomosada, Risa Hara, Eriko Chiba, Tomoyuki Shimazu, Hisashi Aso, Yoshihito Suda, Noriyuki Iwabuchi, Jin-Zhong Xiao, Tadao Saito, Haruki Kitazawa: Bifidobacteria Upregulate Expression of Toll-Like Receptor Negative Regulators Counteracting Enterotoxigenic Escherichia coli Mediated Inflammation in Bovine Intestinal Epitheliocytes、査読有り、Open Journal of Veterinary Medicine,

Vol. 3, 2013, pp. 143-155. doi:10.4236/ojvm.2013.32023

⑭ Shoichi Hosoya, Julio Villena, Eriko Chiba, Tomoyuki Shimazu, Yoshihito Suda, Hisashi Aso, Tadao Saito, Haruki Kitazawa、 Advanced application of porcine intestinal epithelial cells for the selection of immunobiotics modulating toll-like receptor 3-mediated inflammation. Journal of Microbiology, Immunology and Infection、査読有り、Vol. 46, 2013, PP. 474-481. DOI: 10.1016/j.jmii.2012.04.005

⑮ Takanashi, N., Y. Tomosada, J. Villena, K. Murata, T. Takahashi, E. Chiba, M. Tohno, T. Shimazu, H. Aso, Y. Suda, S. Ikegami, H. Itoh, Y. Kawai, T. Saito, S. Alvarez, H. Kitazawa、 Advanced application of bovine intestinal epithelial cell line for evaluating regulatory effect of lactobacilli against heat-killed enterotoxigenic Escherichia coli-mediated inflammation. BMC Microbiology、査読有り、Vol. 13, 2013, pp. 54-69. doi:10.1186/1471-2180-13-54

⑯ Villena, J., R. Suzuki, H. Fujie, E. Chiba, T. Takahashi, Y. Tomosada, T. Shimazu, H. Aso, S. Ohwada, Y. Suda, S. Ikegami, H. Itoh, S. Alvarez, T. Saito, H. Kitazawa、 Immunobiotic Lactobacillus jensenii modulates toll-like receptor 4-induced inflammatory response via negative regulation in porcine antigen presenting cells. Journal: Clinical and Vaccine Immunology、査読有り、Vol. 19, No. 7, 2012, pp. 1038 - 1053. doi: 10.1128/CVI.00199-12

⑰ Eriko Chiba, Julio Villena, Shoichi Hosoya, Naoya Takanashi, Tomoyuki Shimazu, Hisashi Aso, Masanori Tohno, Yoshihito Suda, Yasushi Kawai, Tadao Saito, Kenji Miyazawa, Fang He, Haruki Kitazawa、 A newly established bovine intestinal epithelial cell line is effective for in vitro screening of potential antiviral immunobiotic microorganisms for cattle. Research in Veterinary Science、査読有り、Vol. 93, 2012, pp. 688 - 694. doi: 10.1016/j.rvsc.2011.10.002

⑱ Tomoyuki Shimazu, Julio Villena, Masanori Tohno, Hitomi Fujie, Shoichi Hosoya, Takeshi Shimosato, Hisashi Aso, Yoshihito Suda, Yasushi Kawai, Tadao Saito, Seiya Makino, Shuji Ikegami, Hiroyuki Itoh, Haruki Kitazawa、 Immunobiotic Lactobacillus jensenii elicit anti-inflammatory activity in porcine intestinal epithelial cells by modulating negative regulators of the toll-like receptor signaling pathway. Infection and

〔学会発表〕(計 10 件)

① 長澤裕哉・盛田彰太郎・日高湧介・鈴木 京・渡邊一史・渡邊康一・大和田修一・野地智法・北澤春樹・今村守一・横山 隆・堀内基広・坂口末廣・麻生 久、ウシ腸管M細胞における解糖系酵素アルドラーゼAの合成と分泌、第157回日本獣医学会学術集会(日本獣医解剖学会)(2014年9月10日、北海道大学、高等教育推進機構)

② 長澤裕哉・盛田彰太郎・日高湧介・渡邊一史・渡邊康一・大和田修一・北澤春樹・今村守一・横山 隆・堀内基広・坂口末廣・麻生 久、ウシパイエル板M細胞における解凍系酵素アルドラーゼAを介した異常型プリオン蛋白質取り込み機構、第118回日本畜産学会大会(2014年3月27日、つくば市、国際会館)

③ 麻生 久、解糖系酵素アルドラーゼAを介する腸管M細胞の異常型プリオン蛋白質侵入機構、第6回共同利用・共同研究「酵素学研究拠点」シンポジウム(徳島大学疾患酵素学研究センター)招待講演(2014年2月7日、徳島市、徳島大学)

④ Nagasawa Y., Watanabe H., Hidaka Y., Morita S., Watanabe K., Ohwada S., Kitazawa H., Imamura M., Yokoyama T., Horiuti M., Sakaguchi S., Mohri S., Aso H., Prion proteins binding of Aldolase A of intestinal M cells in a PrP-binding protein. Asian Pacific Prion Symposium 2014. 6th & 7th July, 2014 [Jeju, 韓国]

⑤ Nagasawa Y., Watanabe H., Hidaka Y., Morita S., Watanabe K., Ohwada S., Kitazawa H., Imamura M., Yokoyama T., Horiuti M., Sakaguchi S., Nishida N., Mohri S., Aso H., The role of aldolase A in transcytosis of PrPSc by intestinal M cells. Asian Pacific Prion Symposium 2013. [2013年7月21日、佐世保市、日本]

⑥ 長澤裕哉・盛田彰太郎・日高湧介・渡邊一史・大和田修一・北澤春樹・今村守一・横山 隆・堀内基広・坂口末廣・西田教行・渡邊康一・野地智法・麻生 久(2013) マウス腸管M細胞における解糖系酵素アルドラーゼAを介した異常型プリオン蛋白質取り込み機構、第156回日本獣医学会学術集会(日本獣医解剖学会)(2013年9月20日、岐阜市、岐阜大学)

⑦ Nagasawa Y., Someya S., Hondo T., Watanabe H., Itaya N., Sugawara S., Terada S., Watanabe K., Aso H. (2013) Cyclophilin A is a specific marker of M cells in bovine intestinal Peyer's patches. NIH-Tohoku University-JSPS Symposium. [2013年5月10日、仙台市、日本]

⑧ 長澤裕哉・高橋遊・本堂哲也・渡邊一史・寺田俊介・染谷俊輔・渡邊康一・大和

田修一・北澤春樹・今村守一・横山隆・毛利資郎・麻生久、腸管M細胞における解糖系酵素アルドラーゼAを介したプリオン蛋白質取り込み機構、第116回日本畜産学会(2013年3月28日、名古屋、安田女子大学)

⑨ Nagasawa Y., Takahashi Y., Hondo T., Watanabe H., Terada S., Saito C., Someya S., Watanabe K., Ohwada S., Kitazawa H., Imamura M., Yokoyama T., Sakaguchi S., Nishida N., Mohri S., Aso H. (2012) Prion protein binding proteins of bovine intestine M cell. Asian Pacific Prion Symposium 2012. 29th-30th July [横浜市、日本]

⑩ 長澤裕哉・高橋 遊・本堂哲也・渡邊一史・寺田俊介・染谷俊輔・渡邊康一・大和田修一・北澤春樹・今村守一・横山 隆・毛利資郎・麻生 久(2012) 腸管M細胞における解糖系酵素アルドラーゼAを介した抗原取り込み機構、第154回日本獣医学会学術集会(日本獣医解剖学会)(2012年9月14日、岩手大学)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/keitai/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

麻生 久 (ASO HISASHI)

東北大学大学院農学研究科・教授

研究者番号：50241625

(2) 研究分担者

渡邊 康一 (WATANABE KOICHI)

東北大学大学院農学研究科・助教

研究者番号：80261494

北澤 春樹 (KITAZAWA HARUKI)

東北大学大学院農学研究科・准教授

研究者番号：10204885

岡田 夏美 (OKADA NATSUMI)

東北大学・技術一般職員

研究者番号：10621584